15

EIN BEITRAG ZUR LEHRE

VOM

MELANOSARKOM.



INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

K. B. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE

VORGELEGT VON

MORITZ WALLACH

AUS

CÖLN A. RHEIN.



WÜRZBURG

BECKER'S UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI

1890.

REFERENT:

HERR HOFRAT PROF. DR. RINDFLEISCH.

SEINEN



IN

INNIGSTER LIEBE UND DANKBARKEIT

GEWIDMET

VOM VERFASSER.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Würzburg.

Im Anschlusse an die mikroskopische Betrachtung eines Melanosarkoms führte ich eine chemische Untersuchung der Geschwulst aus. — Da nun die Angaben über die hierbei in Frage kommenden Punkte überall in der Litteratur zerstreut sind, so halte ich es für notwendig, einen Auszug des von den verschiedensten Autoren hierüber Mitgeteilten dem Berichte über meine eigenen Untersuchungen vorauszuschicken. Dies um so mehr, als das Resultat meiner Untersuchung, wie ich später ausführen werde, im Gegensatze zu manchen anderen Angaben für einen Eisengehalt des Farbstoffes der Melanosarkome spricht.

Zum ersten Male finden wir im Jahre 1806 eine Gruppe von Geschwülsten als Sonderart geschildert, die sich von allen anderen Tumoren durch ihre braun-schwärzliche Farbe und durch ihre hervorragende Bösartigkeit auszeichneten. *Laennec* bezeichnete in dem Bulletin de la faculté de médecine de Paris 1806 No. 2 diese Geschwülste als „mélanoses" und betrachtete sie als eine seltene Varietät des Krebses: les mélanoses sont une des espèces de cancer les moins communes [1]). In der Litteratur der folgenden Jahrzehnte wurde eine Anzahl dieser seltenen Geschwülste beschrieben, man beschränkte aber den von *Laennec* geschaffenen Namen nicht nur auf die von diesem Autor hinlänglich charakterisierten malignen Tumoren, sondern ging allmählich so weit, alle pathologischen Erscheinungen, die eine bräunlich oder schwärzliche Farbe besassen, wie die Kohlenlunge und die Pigmentinduration der Lunge als Melanosis zu bezeichnen. — Als *Carswell* [2]) deshalb diese Pigmentgeschwülste unter dem Gesammtnamen „Melanom" zusammenfasste, sah er sich genötigt, die wahre Mela-

---

[1]) Traité de l'auscult. medical. II. Ed. Tom. II. pag. 32; bei *Eiselt.* Ueber Pigmentkrebs, Prager Vierteljahrschrift Bd. 70 1861.

[2]) *Carswell.* Illustrations of the elementary forms of diseases. London 1834 (bei *Eiselt* l. c.)

nose von der falschen zu trennen, resp. die gutartige von der bösartigen, oder nach unseren heutigen Begriffen, die einfachen Pigmentierungen, wozu wir auch die Anthracose der Lunge zu rechnen haben, von dem Melanosarkom. *Joh. Müller*[1]) betrachtete die Pigmentgeschwülste als eine Abart der Krebse und gab ihnen den Namen „Carcinoma melanodes." Diese Auffassung *Joh. Müllers* blieb lange Zeit die allgemein herrschende; sie wurde nur modificiert durch die von einigen Autoren aufgestellte Hypothese, nach welcher für das multiple Auftreten der Pigmentgeschwülste, ihre Neigung zur überraschend schnellen Generalisation eine constitutionelle Erkrankung verantwortlich gemacht wurde, die Melanose genannt, beruhend auf einem Zerfall von roten Blutkörperchen und hierdurch bedingter abnormer Pigmentbildung, eine Ansicht, über deren Richtigkeit auch heute die Meinungen noch geteilt sind[2]). —

Der Name „Melanosarkom" wurde von *Stromeyer* in die Pathologie eingeführt; er unterschied drei Arten von Geschwülsten: das Sarcoma melanodes als Unterart der Fleischgeschwulst Sarcoma, den melanotischen Markschwamm (Fungus medullaris melanodes) und die melanotische Krebsgeschwulst (Carcinoma melanodes). Hervorzuheben aber ist, dass *Stromeyer* das weiche, melanotische Sarkom als eine Geschwulst betrachtet, die sich durch ihre gutartige Natur von dem melanotischen Markschwamme unterscheide. Zu dieser Gattung gehören nach seiner Ansicht ohne Zweifel auch jene Melanosen des Auges, die mit Erfolg exstirpiert werden. Auch die Melanosen der Pferde seien vermutlich derselben

---

1) *Joh. Müller.* Ueber den feineren Bau der Geschwülste. 1838.

2) vergl. *Birch-Hirschfeld* in *Eulenburg*, Real-Encyclopaedie unter Melanom, ferner *Virchow* Onkologie, *Rindfleisch* pathol. Gewebelehre.

Art, da die Tiere dabei alt werden können[1]). — Von dem Carcinoma melanodes sagt er: „Die Grundlage dieser Geschwulst besteht in einem faserigen Maschengewebe, welches die schwarze Materie einschliesst; diese besteht aus Zellen, welche mit gelblichen oder schwärzlichen Körnchen gefüllt sind. Diese Zellen sind meist rund, oval oder unregelmässig, manche länglich, einige geschwänzt, indem sie an ihrem Ende in eine Spitze oder Faden auslaufen. — Der melanotische Markschwamm unterscheidet sich nach *Stromeyer* nur durch seine grössere Weichheit von der vorhergehenden Art, und ist die häufigste unter den schwarzen Krebsformen. Der genannte Autor hält diese Färbung aber nur für „eine zufällige Modification“ und das Pigment für „zersetzten Cruor.“ Wiewohl so *Stromeyer* eine Anzahl der Pigmenttumoren richtig als Melanosarkome diagnosticierte, gelang es ihm doch nicht, die von ihm vertretene Anschauung zur allgemeinen Geltung zu bringen, da er keine genaue und erschöpfende Definition der von ihm neu geschaffenen Geschwulstspecies gegeben hatte; zum Teil mag dies auch dadurch geschehen sein, dass zu jener Zeit eine Einigkeit über das, was man überhaupt als Sarkom zu bezeichnen hatte, nicht vorhanden war. Dieses von *Stromeyer* begonnene Werk zu vollenden, blieb *Virchow* vorbehalten, wie er es auch war, der der Gesammtklasse der Sarkomgeschwülste einen bestimmten und sicheren Platz unter der Reihe der Tumoren gewann.

Ehe ich jedoch auf diese bahnbrechenden Forschungen *Virchows* näher eingehe, muss ich zuvor noch einen Fortschritt in der Lehre der Melanosen erwähnen:

---

[1]) *Stromeyer*, Handbuch der Chirurgie. Freiburg 1844 S. 248 I. Band.

Dieselbe wurde von *Eiselt*[1]) durch die Entdeckung bereichert, dass sich oft im Urin der mit einer melanotischen Geschwulst Behafteten ein Pigment fände, das in dem frisch gelassenen Harne farblos, sich durch concentrierte Salpetersäure ausfällen lasse und dann sofortige Dunkelfärbung desselben bewirke. Als *Eiselt* durch diese Entdeckung angeregt, eine kritische Bearbeitung der bis dahin in der Litteratur beschriebenen 104 Fälle von Pigmentkrebs unternahm, betrachtete er in dem Resultate derselben den Pigmenttumor als eine besondere Gattung der Krebsgeschwulst, die zwar mit dem Medullarkrebs manche Eigenschaften gemeinsam habe, aber doch nicht wegen dieser Aehnlichkeit mit demselben zu identificieren oder ihm als Abart unterzuordnen sei. Er hebt ausdrücklich hervor, — und diese Anschauung wurde wohl noch von einer grossen Anzahl der damaligen Kliniker und Pathologen geteilt — dass die Hauptmerkmale einer Krebsgeschwulst bei dem Pigmentkrebs zuträfen: „ein Stroma und darin eingeschlossene Zellen in allen Entwicklungsstufen, rundliche und mit Fortsätzen versehene Zellen, einzelne grosse Zellen, verhältnismässig grosse Nuclei und deutliche Nucleoli“ [2]). —

Virchow teilte die melanotischen Geschwülste in drei ganz getrennte Gruppen: die einfachen Melanome, die Melanosarkome und die Melanocarcinome. Er hatte bekanntlich das Sarkom als eine Geschwulst definiert, die sich durch ihren Bau eng an die typischen Geschwülste der Bindesubstanzreihe anschliesse, von ihnen sich nur durch die vorwiegende Entwicklung der zelligen Elemente unterscheide, und deren Charakteristicum gegenüber

---

[1]) *Eiselt* l. c. Bd. 76.
[2]) *Eiselt* l. c. Bd. 76 S. 44 45.

dem Carcinom darin beruhe, dass in ihr der Gesammttypus des bindegewebigen Baues fortbestehe, nämlich ein Gewebe, in dem Zellen und Intercellularsubstanz zu einer in sich cohärenten Struktur, welche Gefässe in sich aufnehme, vereinigt seien, und die sich in continuirlichem Zusammenhange mit den nachbarlichen Geweben der Bindesubstanz befinde. *Virchow* rechnete deshalb einen Teil der pigmentierten Geschwülste unter die Sarkome, einen andern Teil unter die Carcinome, weil bei diesen der Gegensatz zwischen gefässführendem Stroma und eingelagerten Zellenbalken bestand, und die Zellen des Alveoleninhalts den epithelialen Bau zeigten. *Virchow* erklärte ferner, dass es Mischformen von Sarkomen und Carcinomen gäbe, die sich gerade sehr häufig bei den melanotischen Geschwülsten fänden, warnte aber ausdrücklich davor, eine Geschwulst, in der wir ein Gerüst von pigmentierten Zellen finden, welche für sich betrachtet zwar ganz den Eindruck eines Spindelzellensarkoms darbieten, aber von den mehr „epithelialen“ Zellen des Alveolarinhalts ganz verschieden sind, schon als Mischgeschwulst zu betrachten: die Zellen der Alveolen seien die Hauptsache, und ihre Form bestimme hier den Charakter der Geschwulst als Carcinom[1]).

Seit diesen ersten Veröffentlichungen *Virchows*, die den unumstösslichen Beweis lieferten, dass ein grosser Teil der Pigmentgeschwülste zu den Sarkomen gehörte, und so die Grundlage für fast alle weiteren Untersuchungen auf diesem Gebiete bildeten, hat die Lehre von den melanotischen Geschwülsten eine Umgestaltung besonders in zwei Punkten erfahren; die Stellung und

---

[1]) *Virchow*, Krankhafte Geschwülste Bd. II S. 214; vergl. *Virchows* Archiv Bd. I: Die pathol. Pigmente.

Gruppierung derselben in der Reihe der übrigen Tumoren ist bei vielen Autoren eine andere geworden, und ferner ist das Gebiet des Melanocarcinoms gegenüber dem des Melanosarkoms erheblich eingeschränkt bezw. die Existenz des ersteren überhaupt verneint worden, seitdem man sich gewöhnt hat, bei der Definition des Begriffes Carcinom die Genese dieser Geschwulst, d. h. die Abstammung von Gebilden des äusseren Keimblattes mit in Betracht zu ziehen.

Für die Auffassung, alle pigmentierten Geschwülste als eine besondere Tumoren-Klasse zu betrachten, wenn dieselben auch genetisch zu der grossen Gruppe der Bindesubstanzgeschwülste gehören, sprach zunächst das in vielen Punkten gleiche Verhalten, welches die bis dahin streng von einander geschiedenen Formen derselben darboten. Oft hatte man beobachtet, dass sich Pigmentgeschwülste bei solchen Individuen entwickelten, bei denen sich eine gewisse Prädisposition durch grössere Anhäufung von Pigment an einzelnen Stellen der Haut zu erkennen gab. Die aus solchen Pigmentflecken entstehenden Tumoren stimmten stets mit einander überein in ihrer Neigung zur Generalisation und in der sie vor allen anderen Geschwülsten auszeichnenden Malignität. Die wichtigste Stütze fand die obige Anschauung darin, dass die Metastasen der Pigmentgeschwülste fast alle der rundzelligen, alveolären Form, dem sogenannten Pigmentkrebs angehörten, wenn auch die Primärgeschwulst als Spindelzellensarkom zu deuten war. *Rindfleisch*[1]) und *Lücke*[2]) traten besonders dafür ein, die Pigmentgeschwülste als eigene Klasse abzusondern, für welche

---

[1]) *Rindfleisch,* path. Gewebelehre.
[2]) *Lücke,* Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1873 Bd. II pag. 245.

die Pigmentzelle das spezifische Element sei. Die zweite Aenderung in der Lehre von den Melanosen betraf die richtige Erkenntnis derjenigen Geschwulst, die von den meisten Autoren als Pigmentkrebs bezeichnet war. Die Untersuchungen von *Thiersch, Waldeyer* und anderen Autoren hatten zu der Ansicht geführt, dass sich die Sarkome aus Gebilden des mittleren, die Carcinome aus solchen des äusseren Keimblattes entwickeln. Dieser Verschiedenheit der Genese entspringen die Bedenken, die wir der Diagnosticierung einer Mischgeschwulst aus Sarkom und Carcinom entgegenzubringen haben, und die uns zwingen in jedem einzelnen Falle sorgfältig auf die Richtigkeit unserer Diagnose zu prüfen, wenn uns der erste Anblick für die eben genannte Combination zu sprechen scheint. Es hat sich denn auch erwiesen, dass gerade der Pigmentkrebs, den man so oft mit einem spindelzelligen Melanosarkom kombiniert gesehen hatte, nichts anderes war als ein alveoläres Sarkom, dessen Bau noch dadurch dem Carcinom ähnlich geworden war (Sarcoma carcinomatodes, *Rindfleisch*), dass die Zellen der Alveolen eine epitheloide Form angenommen hatten. *Rindfleisch* hebt besonders hervor [1]), dass man nicht länger daran festhalten dürfe, die alveoläre Struktur mit der Diagnose: „Carcinom“ zu identifizieren, indem er darauf hinweist, dass Stroma und zellige Einlagerung auch auf ganz andere Weise zustande kommen können, als durch den präformierten Gegensatz zwischen Bindegewebe und Epithel. *Rindfleisch* machte die Beobachtung, dass Tumoren in einem Abschnitte, der offenbar jüngeren Datums war, noch die reine spindel- oder rundzellige Sarkomstruktur darboten, während andere Partieen des

---

[1]) *Rindfleisch,* Lehrbuch der path. Gewebelehre, pag. 170 sq.

Bindegewebes mit pigmentierten Rundzellen infiltriert waren, die durch herdweise Anhäufung dann direkt in die medullare Struktur übergingen. Gerade diese Neubildungen, bei denen wir im einen Teile eine spindelzellige Pigmentgeschwulst, im anderen Teile einen alveolären Bau finden, welche Formationen früher als Beweis für das Vorkommen von Mischformen von Sarkom und Carcinom galten, können uns heute im Hinblick auf die Entwickelungsgeschichte der Tumoren als Beweis für die Richtigkeit der Gruppierung eines Teils der alveolären Geschwülste unter die Sarkome dienen. Seitdem man denn auch sich bemühte, die Grenzlinien zwischen alveolärem Sarkom und dem Carcinom schärfer zu ziehen, und nicht mehr das Gebiet des letzteren auf Kosten des ersteren erweiterte, sind die Mitteilungen über echtes Pigmentcarcinom fast gänzlich geschwunden. Dass aber früher die Diagnose „Melanocarcinom“ so häufig im Vergleich zum Melanosarkom gestellt wurde, darf uns nicht wundern, wenn wir uns erinnern, dass man gewohnt war, alle diejenigen Geschwülste, welche in einem bindegewebigen Maschenwerke einen schwarzen Saft enthielten, mochte derselbe Zellen führen oder nicht, für Carcinom zu halten[1]). Dass es sich in der Mehrzahl der Fälle wohl um ein Medullarsarkom gehandelt hat, kann heute nicht mehr bezweifelt werden. So kam es, dass man als Melanosarkom nur die rund- oder spindelzellige Form beschrieb und das melanotische alveoläre Sarkom als Pigmentkrebs bezeichnete.

Hand in Hand mit diesen Forschungen, welche die Morphologie der Pigmentgeschwülste sicher stellten, gingen jene Arbeiten, welche die seit *Laennec* ventilierte Frage nach dem Ursprunge jenes Stoffes, der die Melano-

---

[1]) cf. Virch. Arch. Bd. I. *Virchow,* die path. Pigmente.

sarcome vor allen anderen Neubildungen auszeichnete, zu beantworten suchten. Seitdem man gesehen hatte, dass weitaus die grösste Anzahl der im Organismus sich bildenden Pigmente ihren Ursprung aus dem Blute ableitete, drängte sich von selbst der Gedanke auf, auch für das Pigment der melanotischen Geschwülste den Blutfarbstoff als die direkte oder indirekte Quelle zu betrachten. — Und für diese Theorie konnte Manches aus der mikroskopischen Anatomie der genannten Tumoren als Stütze angeführt werden.

So fand *Ecker*[1]) in einem melanotischen Krebse aus der Achselhöhle Zellen, in deren Inhalte rote Blutkörperchen nachweisbar waren, und deren Uebergang in die gewöhnlichen Pigmentzellen er verfolgen zu können glaubte. Eine ähnliche Beobachtung machte *Virchow* einige Jahre nach seiner ersten Publikation über die pathologischen Pigmente[2]). Derselbe fand in melanotischen Tumoren des Auges, die er frisch nach der Exstirpation untersuchte, neben den schwarzbraunen Flecken und den grösseren ungefärbten Stellen zahlreiche kleine Extravasate. In den gefärbten Stellen zeigten sich ausser Anhäufungen körniger Pigmentmassen, zahlreichen roten Blutkörperchen und Geschwulstzellen auch Blutkörperchen haltende Zellen. Von letzteren aus fanden sich dann verschiedene Uebergänge, welche mit grosser Wahrscheinlichkeit das allmähliche Entstehen von Pigment aus den eingeschlossenen Blutkörperchen anzudeuten schienen. *Virchow* konnte jedesmal Blut führende Gefässe in die Masse verfolgen und die Extravasationen bezw. den Ursprung der in den Zellen enthaltenen Blutkörperchen auf sie beziehen. — Schon früher hatte derselbe

---

[1]) Zeitschrift f. wissenschaftliche Zoologie II.

[2]) *Virchows* Arch. Bd. 4. S. 531 532.

Forscher in einigen melanotischen Krebsen und Sarkomen eine diffuse Durchtränkung der Zellen mit einem gelben Farbstoffe beobachtet, aus dem sich allmählich Körner abschieden, wie er es in gleicher Weise an den durch Resorption eines Blutergusses gefärbten Zellen gesehen hatte. Dass die erstere Färbung einer Haematininfiltration zuzuschreiben sei, konnte *Virchow* nicht mit Bestimmtheit entscheiden und gab er in seiner Onkologie sein Urteil dahin ab, dass diese Beobachtungen durchaus nicht als Beweis dafür dienen können, dass der gewöhnliche Farbstoff der Melanome aus Extravasat hervorgehe. Derselbe verhalte sich wie das Pigment des Rete Malpighii oder das der Bindegewebsstrata, bei denen es ebenfalls noch nicht klargestellt sei, ob sie durch metabolische Thätigkeit der Zellen entstehen, oder aus den Säften des Körpers aufgenommen werden.

Ihre grösste Stütze mag die Theorie von der Abstammung des Pigmentes aus dem Blute wohl in einer zuerst von *Langhans* gemachten Beobachtung finden, die später von anderen Forschern bestätigt wurde [1]). Dieser Autor entdeckte bei der Untersuchung eines melanotischen Tumors der Cornea an den verschiedenen Formen des Pigments Eigentümlichkeiten, die ihm dafür zu sprechen schienen, dass dasselbe durch direkte Umwandlung von rothen Blutkörperchen im Innern der Zellen entstehe. Er fand nämlich, dass die stärkeren Körner des in den Zellen eingeschlossenen Pigments ganz die Gestalt und Grösse der normalen roten menschlichen Blutkörperchen hatten; sie waren scheibenförmig, von der Fläche gesehen rund, von der Kante stäbchenförmig; selbst die centrale Depression liess sich an der

[1]) *Langhans*, ein Fall von Melanom der Cornea. *Virchows* Archiv Bd. 49 S. 117 sq.

Biskuitform mancher auf die Kante gestellter Körner erkennen. Die Farbe derselben war dunkelbraun bis schwarzbraun. Dass solche Scheiben erst secundär durch Aneinanderlagerung vieler feiner eckiger Körner entstehen sollten, konnte *Langhans* nach dem ganzen Befunde mit Recht als unwahrscheinlich bezeichnen; sie glichen ganz entschieden roten Blutkörperchen, die von den Zellen in toto aufgenommen waren und hier zum Teil die Kugelform angenommen hatten. Neben diesen scheibenförmigen und kugligen Körnern kamen aber auch noch alle die anderen Formen des Pigments vor, wie sie auch in Extravasaten gefunden werden. Es fanden sich zunächst eckige, ganz unregelmässig gestaltete Pigmentkörner, die, wenn auch von sehr verschiedener Grösse, doch immer kleiner waren als die oben beschriebenen und offenbar dem Zerfall dieser ihren Ursprung verdankten; sie waren demgemäss zu kleinen Haufen gruppiert. Die Zellen in dem von *Langhans* untersuchten Tumor zeigten eine alveoläre Anordnung. Die netzförmigen Zwischenräume zwischen den Alveolen wurden von Gefässen und Zellen eingenommen, welch' letztere ganz den innerhalb der Alveolen angehäuften glichen und nur fester zusammenlagen. Gerade diese Partieen waren vorzugsweise der Sitz des Pigments, während die Zellen in den Alveolen, fern von den Gefässen gelegen, seltener Pigment enthielten. Auch dieser Umstand sprach entschieden für die Abhängigkeit des Pigments von dem Blute und nicht für seine selbständige Bildung in den Zellen. — Zu Gunsten dieses Causalconnexes ergab sich noch ein weiterer Befund in dem untersuchten Tumor. Die zahlreichen Gefässe desselben zeichneten sich durch eine auffallende Weite und Dünnwandigkeit aus. Bedenkt man, dass durch dies abnorme Volumen der für die

Circulation bestimmten Räume eine Verlangsamung des Stromes veranlasst wird, so waren demgemäss alle die Bedingungen gegeben, welche einen Austritt corpusculärer Elemente des Blutes aus der unverletzten Gefässwand erleichtern, und *Langhans* glaubte deshalb, dass durch eine solche andauernde haemorrhagia per diapedesim das Material für die Pigmentbildung wahrscheinlich geliefert werde. — Er konnte dann noch den Befund zur Stütze für seine ganze Theorie verwenden, dass am Rande der sich ausbreitenden Geschwulst die ersten Pigmentzellen im Verlauf der Gefässe und gerade an deren Teilungswinkel auftreten.

Einen ähnlichen mikroskopischen Befund wie *Langhans* erhielt *Gussenbauer*[1]) in seinem Falle. Nach seiner Ansicht findet in den Capillaren, später auch in den Venen und Arterien der Tumoren eine Stauung statt, woran sich eine Gerinnung des in diesen enthaltenen Blutes anschliesse. Aus den sich entfärbenden Blutzellen diffundiere dann der Farbstoff durch die Wandung hindurch in die Sarkomzelle und verdichte sich hier zu einem körnigen Pigmente. Eine Entstehung des Geschwulstpigments durch metabolische Thätigkeit der Zellen glaubte *Gussenbauer* schon deshalb als höchst unwahrscheinlich bezeichnen zu müssen, weil das Pigment in der von ihm untersuchten Neubildung sehr ungleichmässig verteilt war. In der unmittelbaren Nähe der Blutgefässe lag die grössere Anzahl der Pigmentzellen; dieselben zeigten ferner in einzelnen Partieen der Geschwulst eine Verteilung in Netzen, welche in Bezug auf ihre Maschenräume denen der Capillarblutgefässe gleichkamen. Alles dies sowohl wie auch die Thrombose der Gefässe an

---

[1]) *Virchows* Archiv Bd. 63.

den Grenzen des wachsenden Tumors, wodurch hier eine Aufspeicherung des Farbmaterials entstand, bewog *Gussenbauer* sich für die Beteiligung des Blutes an der Pigmentbildung auszusprechen, wenn er auch, wie wir sehen, über die Art und Weise derselben in einzelnen Punkten anderer Ansicht ist wie *Langhans.*

Oppenheimer[1]) fand bei der Untersuchung mehrerer melanotischen Tumoren in einzelnen die Bedingungen, welche uns zwingen, eine Beteiligung der Gefässe bei der Bildung des Geschwulstfarbstoffes anzunehmen: Die Capillaren waren in den pigmentierten Teilen der Sarkome sehr dilatiert, die den Gefässen benachbarten Zellen stärker pigmentiert als die von ihnen weiter entfernten, die Pigmentkörner hatten zum Teil die Gestalt kugelig gewordener roter Blutkörperchen und in das Geschwulstgewebe waren einige Extravasate eingesprengt. Da jedoch dieser Autor auf dem Boden des kurz vorher von *Berdez* und *Nencki* geführten Nachweises stand, dass das Pigment der Melanosarkome wenigstens in einzelnen Fällen eisenfrei und schwefelhaltig sei, (bei der Untersuchung des Pigmentes eines der vom Autor selbst beobachteten Neubildungen hatte sich zwar ein Eisengehalt ergeben; jedoch ist *Oppenheimer* nicht abgeneigt, denselben als eine Verunreinigung des Farbstoffes zu betrachten) so konnte er seinem Befunde nicht dieselbe Deutung geben wie die früher genannten Autoren, sondern hielt es in Berücksichtigung der chemischen Analyse, welche die Bildung des Pigmentes aus Körpereiweiss verlangte, für wahrscheinlich, dass nur das Globulin der roten Blutzellen und nicht ihr eisenhaltiger Farbstoff, das Haematin, bei der Bildung des Pigments

---

[1]) *Virchows* Archiv Bd. 106 S. 515 sq.

der Melanosarkome beteiligt sei. Der Vorgang sei wahrscheinlich der, dass durch die Beschaffenheit der Gefässe ein Austritt von roten Blutkörperchen begünstigt werde, die sodann von den Sarkomzellen aufgenommen und in denselben in ihre beiden Componenten, den Farbstoff und den Eiweisskörper gespalten wurden, von denen nur der letztere das Material für das Pigment der Sarkome bilde.

Rindfleisch[1]) beobachtete an einer melanotischen Geschwulst der Leber, dass die eben entstehenden Knoten aus gewucherten Endothelien der Blutgefässe emporwuchsen; diese waren durch die ganze Leber hindurch braun bis schwarz pigmentiert. „Es existierte mithin im Blute ein diffusibler Farbstoff, der von den Endothelien der Capillargefässe aufgenommen und zu schwarzen Pigmentkörnern verdichtet ward. Hatte diese Ablagerung einen gewissen Grad erreicht, so fingen die betroffenen Endothelien an sich zu teilen und sarkomatöse Geschwülste zu bilden.“ Dass aber dieser Farbstoff durch einen prämaturen Zerfall roter Blutkörperchen in das Blut gelangt, konnte der obige Autor als wahrscheinlich, nicht als gewiss betrachten.

Wir sehen so, dass es der morphologischen Untersuchung nicht gelang, über den Ursprung des melanotischen Pigments unbedingte Klarheit zu schaffen: man wandte sich deshalb an die chemische Analyse, um mit ihrer Hülfe die Herkunft des rätselhaften Stoffes zu erforschen. Man war hier trotz der Aehnlichkeit des Pigmentes mit dem im normalen Organismus vorkom-

---

[1]) *Rindfleisch*, Die Elemente der Pathologie. Leipzig 1883. S. 193. vergl. *Virchows* Archiv Bd. 103. S. 344 sq.

menden auf besondere Untersuchungen angewiesen, da die chemischen Eigenschaften des letzteren nicht nach allen Richtungen hin festgestellt waren.

Eine der ersten eingehenden Arbeiten auf diesem Gebiete wurde von *Heintz*[1]) ausgeführt. Der zunächst mechanisch isolierte Farbstoff eines Melanocarcinoms wurde zur weiteren Zerstörung des Geschwulstgewebes mit verdünnter Kalilauge gekocht und durch Auswaschen mit Alkohol, Aether und Salzsäure solange gereinigt, bis von ihm nichts mehr in diesen Reagentien zurückbehalten wurde. Derselbe war schwer löslich in Alkalien und frei von Eisen. Die Elementaranalyse ergab folgende Zusammensetzung: C = 53,44%, H = 4,02%, N = 7,10%.

Dressler[2]) untersuchte den Farbstoff eines secundären melanotischen Leberkrebses. Zur Entfernung der das Pigment umgebenden Gewebselemente überliess er die Geschwulst ein Jahr hindurch der Fäulnis, fällte die in Wasser aufgeschlemmte Masse durch Säuren aus, und nach Reinigung des Farbstoffes durch Alkohol und Aether digerierte er denselben in der Wärme mit Ammoniak. Die gereinigte Substanz bildete ein vollkommen amorphes, hartes, dunkelbraunes Pulver. Es schmolz nicht in der Hitze, sondern verbrannte unter Hinterlassung einer rötlich gefärbten Asche. In derselben war Eisen leicht nachweisbar, und zwar bildete Eisenoxyd 21,25% derselben (dies ergiebt auf die Gesamtsubstanz berechnet einen Procentgehalt dieser an Eisen von 0,31); Phosphorsäure 34,78%. Die Substanz ergab folgende Elementaranalyse: C = 51,42%; H = 4,76%; N = 13,33%; O = 30,47%. Als höchst bemerkenswertes und von allen

---

[1]) *Virchows* Archiv Bd. 1. S. 477.
[2]) Prager Vierteljahresschrift 1865 Bd. 88.

späteren Forschungen gänzlich abweichendes Resultat, fand *Dressler*, dass die Substanz jeglichen Gehaltes an Schwefel ermangelte. Das von *Dressler* hergestellte Melanin gab dem Wasser eine schwach bräunliche Färbung; in Alkalien war dasselbe löslich und wurde aus diesen Lösungen gefällt durch fast alle stärkeren Mineralsäuren und durch einige organische Säuren, wie Oxal-, Wein- und Essigsäure; zerstört wurde derselbe durch Ozon und Chlor. Durch reducierende Substanzen wurde keine Entfärbung herbeigeführt; dagegen tritt dieselbe ein beim Stehen an der Luft, wobei es fraglich ist, ob durch Oxydation oder durch Einwirkung des Lichtes. Durch stärker oxydierende Mittel wird das Melanin tief dunkel gefärbt, eine Reaction, die bekanntlich zum Nachweise des Melanins im Harne dient. Auf Grund der chemischen Analyse glaubt *Dressler* jeden näheren Zusammenhang zwischen dem pathologischen Melanin und dem Haematin oder den Gallenfarbstoffen bestreiten zu müssen; ob aber nicht Beziehungen zwischen dem Farbstoffe der Pigmentsarkome und dem der Haare existieren, auf welche der beiderseitige Eisen- und Kieselerdegehalt der Asche, sowie die beiden Körpern gemeinsame grosse Widerstandskraft gegen die Fäulnis hindeute, lässt er unentschieden.

Später untersuchte derselbe Autor eine melanotische Geschwulst vom Pferde und wandte zur Gewinnung des Farbstoffes hierbei eine andere Methode an als früher[1]. Das hergestellte Melanin glich in seinen qualitativen Eigenschaften ungefähr dem Geschwulstpigmente des Menschen; es war frei von Schwefel, und enthielt Eisen nur in Spuren.

---

[1]) Prager Vierteljahresschrift 1869 Bd. 101.

In neuerer Zeit haben *Berdez* und *Nencki*[1]) eingehende Untersuchungen angestellt über die chemische Beschaffenheit des Pigmentes, das sich in einer melanotischen Geschwulst der Leber und der Milz fand. Der Farbstoff wurde isoliert durch Behandlung mit kochendem Alkohol, durch Auflösung in Kalilauge und Wiederausfällung mit Salzsäure. Um das etwa noch vorhandene Eiweiss zu entfernen, wurde der Farbstoff mit Salzsäure von 10⁰/₀ gekocht, worauf diese mit Alkohol und Aether aus dem Präparat ausgewaschen, und das so gereinigte Pigment bei 110⁰ getrocknet wurde. *Berdez* und *Nencki* fanden als Ursache der Färbung einen Stoff, von ihnen Phymatorhusin genannt (φῦμα Geschwulst und ῥούσιος rot), der eisenfrei und sehr reich an Schwefel war. In Alkohol, Wasser und Aether war die Substanz unlöslich, leicht löslich dagegen in Ammoniak und Alkalien; aus diesen Lösungen wurde sie durch genaue Neutralisation mit Säuren vollständig ausgefällt. Die verdünnten, alkalischen Lösungen hatten eine schöne, braunrote Farbe, concentriertere waren dunkelschwarz. Besonders bemerkenswert in der Zusammensetzung des Pigments war sein hoher Schwefelgehalt (derselbe betrug beinahe 10⁰/₀) und der Mangel an Eisen. Wegen dieser Beschaffenheit, die ganz verschieden ist von der des eisenhaltigen, aber ganz schwefelfreien Haematins, halten *Berdez* und *Nencki* es für unmöglich, dass das melanotische Pigment durch Umbildung des Blutfarbstoffes entstehe und nehmen an, dass dasselbe aus dem Körpereiweiss durch eine besondere Condensation gebildet werde; dafür sprach ihnen auch der Schwefelgehalt der Substanz, der allein vom Eiweiss abstammen kann. Die Elementaranalyse ergab:

---

[1]) Archiv für experimentelle Pathologie Bd. XX. S. 346 sq.

C = 53,48%, H = 4,03%, N = 10,55%, S = 10,67%. Einen Farbstoff von ähnlicher Zusammensetzung fanden die beiden Forscher in der melanotischen Geschwulst eines Pferdes, den sie Hippomelanin nannten. Auch das Verhalten gegen Reagentien war bei beiden ungefähr das gleiche; hervorzuheben ist nur, dass das Hippomelanin von schmelzendem caustischen Kali ungleich schwerer zersetzt wurde als das Phymatorhusin. Besondere Beachtung verdient noch, dass der Schwefelgehalt jenes um ein Bedeutendes geringer war als der des letzteren und nur 2,81 bez. 2,84% betrug.

Das von *Berdez* und *Nencki* gewonnene Phymatorhusin ist jedenfalls verschieden von dem *Dressler*'schen wie auch von dem *Heintz*'schen Präparate, da es im Gegensatz zu dem ersteren einen bedeutenden Schwefelgehalt zeigt und sich von dem letzteren zu dem durch die verschiedene Löslichkeit in Alkalien unterscheidet, worauf *Mörner* bereits hinweist.

Die eingehendste und in chemischer Beziehung wohl einwandfreieste Untersuchung des Farbstoffes der Melanosarkome hat *Mörner* ausgeführt[1]). Für die Zwecke seiner Forschung hat er eine Methode angewandt, welche zugleich die schärfste Probe auf die Reinheit der untersuchten Stoffe darstellt und diese war, wie es scheint, in den bisher angeführten Untersuchungen nicht über jeden Zweifel erhaben, was zum Teil die Verschiedenheit der Resultate erklären kann. *Mörner* benutzte nun eine spectrophotometrische Methode, die für die Vergleichung zweier Lösungen behufs Feststellung ihrer Identität das sicherste Mittel repräsentiert, wenn die in Frage kommenden Farbstoffe keine Neigung zum Krystallisieren

---

1) Zeitschrift für physiologische Chemie 1887. Bd. 11. S. 66 sq.

zeigen. Eine jede Farbstofflösung absorbiert bestimmte Lichtstrahlen des Spectrums; Lösungen, die eine geringe für das Auge des Beobachters unmerkliche Verschiedenheit der Farbe aufweisen, zeigen so grosse Unterschiede ihrer Absorptionsspectra, dass sie auf den ersten Blick als nicht identisch erkannt werden. Wenn nun eine Vergleichung zweier nach verschiedenen Methoden oder aus verschiedenen Ausgangsmaterialien hergestellten Lösungen gleiche Absorptionsspectra ergiebt, so ist hiermit zunächst ihre völlige Identität ersichtlich, sodann aber auch mit grosser Wahrscheinlichkeit ihre völlige Reinheit, da verunreinigte Präparate wohl kaum stets und in jeder Hinsicht spectrophotometrisch übereinstimmen können. Auf Grundlage dieser Methode ist *Mörner* zu zweifellos sehr genauen Resultaten gelangt. Auch für einen anderen Teil der ihm obliegenden Untersuchung hatte *Mörner* an der genannten Forschungsmethode ein äusserst wichtiges Hülfsmittel, indem er mittelst derselben auch genaue quantitative Bestimmungen des Eisengehaltes der Lösungen vornehmen konnte, was für diejenigen Fälle von besonderer Bedeutung wurde, in denen eine Analyse infolge der geringen Quantität des vorhandenen Eisens unausführbar war. *Mörner* untersuchte sowohl den aus dem Urin eines an multipler Melanose erkrankten 36jährigen Mannes, wie auch den aus den Geschwülsten des zur Section gekommenen Patienten erhaltenen Farbstoff. Aus den Geschwülsten isolierte er das Pigment durch Fällung mit Mineralsalzen, durch Wiederauflösung in Salzsäure bezw. Natronlauge und weitere Fällung mit Essigsäure. Das sorgfältig ausgewaschene Produkt schied sich in ein in Essigsäure unlösliches und ein in Essigsäure lösliches Präparat. Der in Essigsäure unlösliche Farbstoff ergab folgende Zusammensetzung: C = 55,72%, H = 6,00%,

N = 12,30 %, Fe = 0,063 %, S = 7,97 %. Der Eisengehalt des in Essigsäure löslichen Pigmentes betrug 0,215 %; der Schwefelgehalt 5,9 %; eine Bestimmung des Kohlenstoffs und Wasserstoffs unterblieben hierbei wegen Mangels an Material.

Den Farbstoff des Harnes untersuchte *Mörner* durch Behandlung mit Barytwasser und Fällung der vom Niederschlage abfiltrierten Lösung mit neutralem Bleiacetat. Die aus dem Harne gefällte Barytverbindung wurde mit Sodalösung in der Wärme zersetzt, mehrmals abwechselnd ausgefällt und wieder gelöst und nach sorgfältigem Auswaschen mit Essigsäure ausgeschieden. Erhalten wurden ein in letzterer unlöslicher Farbstoff und ein löslicher. Die Analyse jenes ergab einen Procentgehalt von C = 55,76 %, H = 5,95 %, N = 12,27 %, Fe = 0,20 %, S = 9,01 %. Das lösliche Präparat erhielt 0,19 % Eisen. Die Isolierung und Reinigung des Farbstoffes aus dem Bleiniederschlage wurde in ähnlicher Weise vorgenommen wie bei dem Barytniederschlage. Gewonnen wurde ein in starker Essigsäure unlösliches und ein zweites lösliches Präparat. Die Analyse des ersteren ergab Fe = 0,242 %, S = 8,3 %; die des zweiten C = 58,07 %, H = 8,03 %, N = 11,08 %, Fe = 0,197 %. Die weiteren Bestimmungen unterblieben in diesen Fällen. Von einem anderen ebenfalls in Essigsäure löslichen Präparate erhielt *Mörner* Fe = 0,208 %, S = 4,75 %.

Aus den *Mörner*'schen Arbeiten geht zunächst das Resultat hervor, dass aus den Geschwülsten sowohl wie aus dem Harne je zwei verschiedene Farbstoffe gewonnen wurden. Ihre Verschiedenheit documentiert sich durch ihre total ungleiche Löslichkeit in Essigsäure und durch den deutlichen Unterschied ihrer Absorptionsspectren. Was nun die sehr interessante Frage betrifft nach der Identi-

tät der aus den Geschwülsten isolierten Farbstoffe und derjenigen aus dem Harne, soweit sie sich in der eben genannten Beziehung gleich verhalten, so hat die Annahme einer solchen nach *Mörner* eine gewisse Berechtigung auf Grund der spectrophotometrischen Befunde. Eine bestimmte Entscheidung hierüber liess sich aber nicht treffen, da die Analysen nicht in allen Fällen, schon wegen der Geringfügigkeit des zu Gebote stehenden Materials, sichere Resultate ergaben. Dagegen beweist eine Vergleichung des aus den Geschwülsten dargestellten in Essigsäure unlöslichen und des sich ebenso verhaltenden dem Barytniederschlage aus dem Harne entstammenden Farbstoffes auf Grund von Analysen und spectrophotometrischer Methoden mit fast voller Gewissheit ihre Identität. Bei dieser Gelegenheit mag daran erinnert werden, dass ein seiner Zeit von *Pribram*[1]) dargestelltes Pigment aus dem Harne eines an Melanocarcinoma bulbi leidenden Patienten mit dem von *Dressler* hergestellten Melanin fast vollständige Uebereinstimmung sämtlicher Eigenschaften zeigte.

Vergleichen wir nun die von *Mörner* gefundenen Resultate mit denen der früheren Forscher, so finden wir zunächst, dass *Mörner* ein von dem *Heintz*'schen vollständig verschiedenes Präparat unter Händen hatte, wie die angeführten Analysen ergeben. Ob diese Abweichung einer ursprünglichen Verschiedenheit der Substanzen oder der ungleichen Behandlungsweise zuzuschreiben ist, mag dahingestellt bleiben. Das von *Dressler* hergestellte Melanin muss schon deshalb von dem von *Mörner* ebenso wie von dem von *Berdez* und *Nencki* gewonnenen Pigmente gänzlich verschieden gewesen sein,

---

[1]) Prager Vierteljahresschrift 1865. Bd. 88. S. 18 sq.

weil kein Schwefel in demselben enthalten war. Das Fehlen des Eisengehaltes in dem Phymatorhusin von *Berdez* und *Nencki* erklärt sich laut eines besonderen experimentellen Nachweises von *Mörner* aus der Behandlungsweise der Pigmentmasse mit 10⁰/₀ Salzsäure. Wie *Mörner* fernerhin zeigte, ergiebt sich bei diesem Verfahren der Digestion mit Salzsäure zugleich eine Verminderung des Stickstoffgehalts und dürfte hierdurch wohl die Differenz in der beiderseitigen Analyse erklärt werden. Da *Mörner* im übrigen eine bemerkenswerte Uebereinstimmung des Phymatorhusins von *Berdez* und *Nencki* mit seinem Farbstoffe fand, so hielt er sich für berechtigt mit der obigen Correctur ihre Identität anzunehmen.

Ausser in den citierten eingehenden Analysen wurde das Pigment der Melanosarkome auch von anderen Forschern einer chemischen Untersuchung unterworfen, und zwar war es in erster Linie der Gehalt von Eisen, dessen Nachweis wegen des vermuteten Zusammenhangs mit dem Blutfarbstoffe das Interesse der Pathologen erweckte. So hat *Vossius*[1]) eine mikrochemische Untersuchung des Pigments der Melanosarkome vorgenommen mit der von *Perls* angegebenen Modificierung der Probe auf Eisen mittelst Ferrocyankali und Salzsäure. Es gelang ihm hierdurch in mehreren Fällen von Melanosarcom, wenn auch nicht in allen eine Blaufärbung des Geschwulstpigmentes zu erzielen. *Perls*[2]) selbst gelang es nicht, im braunen Farbstoff der melanotischen Neubildungen Eisen

---

[1]) *Vossius*, Mikrochemische Untersuchungen über den Ursprung des Pigments in den melanotischen Tumoren des Auges. *Graefes* Archiv für Ophthalmologie Bd. 31. Abteilung II. S. 161 sq.

[2]) *Virchows* Archiv Bd. 39. S. 42 sq.

auf diese Art nachzuweisen, während *Hirschberg*[1]) durch dieselbe Reaction ein positives Resultat bei einem Melanocarcinom erhielt. *Rindfleisch*[2]) fand bei der Untersuchung einer melanotischen Geschwulst des Knochenmarks, dass das Pigment eisenfrei war: auch er benützte die Reaction, die Salzsäure und Ferrocyankali auf eisenhaltige Verbindungen ausüben.

Lassen wir nun noch einmal die Resultate der mikroskopischen Untersuchungen der Melanosarkome, soweit dieselben die Frage nach dem Ursprunge des für diese Tumoren charakteristischen Pigmentes beantworten, an unserem Auge vorüberziehen, so sehen wir, dass ein Teil der Autoren, wie *Langhans, Gussenbauer* u. a. in den Gefässen der von ihnen untersuchten Neoplasmen die Vorbedingungen fanden, die einerseits eine capillare Stase und Gerinnung, anderseits einen Austritt von corpusculären Elementen aus den Wänden der unverletzten Gefässwand begünstigten. Dies sowohl wie die Ablagerung des Pigments in der Nähe der Gefässe, die mit der Gestalt der roten Blutkörperchen übereinstimmende Form der Pigmentkörner, die in einzelnen Fällen gefundenen Blutextravasate in den nämlichen Geschwülsten liessen mit grosser Wahrscheinlichkeit in den roten Blutzellen die Quelle des melanotischen Pigments sehen. Es sind allerdings gegen die unbedingte Richtigkeit dieses Schlusses verschiedene Bedenken laut geworden. Zunächst hat die mikroskopische Untersuchung nicht in allen Fällen das oben geschilderte Verhalten der Gefässe ergeben. Dieser

---

1) *Virchows* Archiv Bd. 51.

2) *Virchows* Archiv Bd. 103 l. c. und die Elemente der Pathologie S. 192.

Einwand dürfte nicht zu schwerwiegend sein, da die exacte Beobachtung des Verhaltens der Gefässe zumal in Bezug auf ihre Weite an einer nicht injicierten und dazu längere Zeit in Alkohol aufbewahrten Geschwulst eine sehr schwer zu erfüllende Aufgabe ist. Anderseits hat man hervorgehoben, dass die Pigmentzellen der melanotischen Geschwülste mit den gefärbten Zellen der Membrana choriocapillaris, der Cutis und der Conjunctiva bulbi bei angeborenen Naevi eine grosse Aehnlichkeit haben, und dass sich in diesen Geweben gerade die Primärgeschwülste der Melanosarkome am häufigsten entwickeln[1]). Aus diesen Gründen sowohl wie auch aus der wiederholt gemachten Erfahrung, dass sich Melanosarkome oft bei pigmentarmen Geschöpfen finden, was zu der Vorstellung führen muss, dass zwischen der Entfärbung der Haare und der Aufspeicherung des Pigments in einer Geschwulst ein ursächlicher Zusammenhang besteht, hat man den Schluss gezogen, dass die physiologisch pigmentierten Zellen ihren Farbstoff auf demselben Wege erlangen wie die pathologischen Geschwulstzellen: und wie es nun für die ersteren unwahrscheinlich sei, dass ihr Pigment aus extravasierten Blutkörperchen entstehe, sei dies auch für die letzteren nicht als typisch anzusehen. Es haben deshalb viele Autoren für die Pigmentbildung in den Melanosarkomen eine metabolische Thätigkeit der Zellen verantwortlich gemacht, durch die das Melanin in den Zellen aus farblosem Material, dem Körpereiweiss, entstände. Dem gegenüber lässt sich anführen, ganz abgesehen von den schon erwähnten Einwänden *Gussenbauers*, dass auch die physiologischen Pigmentzellen nach

---

[1]) vgl. *Recklinghausen* in „Deutsche Chirurgie", Lieferung 2 u. 3. S. 444 sq.

einigen Autoren in ihrer Bildung nicht unabhängig zu sein scheinen von den roten Blutkörperchen, worauf ihre oft dem Verlaufe der Gefässe folgende Anordnung und ihre Nähe zu denselben hinweist.

Betrachten wir nun, welche Schlüsse die chemische Analyse des Geschwulstfarbstoffes auf die Herkunft desselben gestattet, so gelangen wir zu folgendem Resultate: die beiden eingehendsten Untersuchungen sind die von *Berdez* und *Nencki* und die von *Mörner* angestellten. *Berdez* und *Nencki* vereinten einen Zusammenhang des Phymatorhusins mit dem Blutfarbstoff, da das Haematin eisenhaltig und schwefelfrei ist, während der von ihnen hergestellte Farbstoff kein Eisen aber viel Schwefel enthalte. Diese Beweisführung wird dadurch hinfällig, dass *Mörner* in dem Geschwulstpigmente Eisen nachwies und das Fehlen des Eisens in dem von *Berdez* und *Nencki* dargestellten Präparate auf die Behandlung mit Salzsäure zurückführte. Ferner enthält zwar das Haematin keinen Schwefel, wohl aber das Ausgangsprodukt desselben, das Haemoglobin. Es geht also aus *Mörners* Untersuchungen zweifellos hervor, dass einer Ableitung des Geschwulstfarbstoffes aus den roten Blutzellen, was die morphologischen Untersuchungen als wahrscheinlich darstellen, keinen Widerspruch findet in der chemischen Zusammensetzung des in den Melanosarcomen sich findenden Pigmentes.

Von einer Erörterung der klinischen Erscheinungen sowohl, die durch das Melanosarkom bedingt werden, wie auch der Farbenveränderung des Harnes bei diesem Leiden, über deren Ursprung ebensowenig eine Einigkeit der Ansichten erzielt ist wie über die meisten anderen so interessanten aber in ihrer Deutung so rätselhaften Punkte

aus diesem ganzen Gebiete, glaube ich hier absehen zu müssen. Nur eine Frage will ich noch kurz berühren, weil sie der mir obliegenden Aufgabe näher liegt: die nach der Aetiologie der Pigmentgeschwülste. Man konnte für sie einerseits alle diejenigen Theorien in Anwendung ziehen, die man überhaupt für die Entstehung der Tumoren aufgestellt hatte, anderseits aber räumte man ihnen eine Ausnahmestellung ein. Es sind besonders zwei Punkte, die in der Genese des Melanosarkoms eine Beachtung verdienen. Es tritt die melanotische Geschwulst primär weitaus am häufigsten in einigen Gebilden auf, in denen eine Anhäufung von Pigmentzellen stets resp. oft vorhanden ist, also in der Chorioidea, in der Cutis und in der Conjunctiva bulbi. Dementsprechend sah man in einer ganzen Anzahl von Fällen die genannte Neubildung an einer Stelle entstehen, an welcher sich ein Naevus pigmentosus befand, und die Umwandlung des Leberfleckes in die höchst maligne Geschwulst trat zumal dann ein, wenn auf denselben ein länger dauernder Reiz eingewirkt hatte. Diese Beobachtung nun, dass sich Melanosarkome häufig bei solchen Menschen entwickeln, bei denen sich schon vorher eine überschüssige Pigmentbildung an einer Stelle gezeigt hatte, ebenso wie die Erfahrung, dass sich die genannte Neubildung besonders bei sonst pigmentarmen Tieren, wie bei Schimmeln findet, und die Entdeckung *Rindfleischs* ferner, dass eine Wucherung des Gefässendothels zur Pigmentgeschwulst dann erfolge, wenn die Ablagerung des Farbstoffs in demselben eine bestimmte Höhe erreicht habe — bildeten die Grundlage für die Ansicht vieler Autoren, dass für diese Geschwulstbildung eine primäre melanotische Dyskrasie, bestehend in der Imbibition der Zellen mit Pigment, verantwortlich zu machen sei: es bedeutet dies allerdings

eine Sonderstellung der Pigmentsarkome vor allen übrigen Tumoren, da wir keinen von diesen als Secundärerscheinung auf ein constitutionelles Leiden zurückführen[1]). Deshalb halten auch andere Autoren an der Anschauung fest, dass das Primäre die Entwicklung eines Sarcoms sei, dessen Zellen insgesamt oder teilweise die Fähigkeit besässen, Farbstoff aufzunehmen oder zu bilden.

Ich gehe nunmehr zur Beschreibung des von mir beobachteten melanotischen Tumors über. Da krankengeschichtliche Aufzeichnungen nicht vorhanden waren, so konnte ich nur in Erfahrung bringen, dass die Geschwulst aus der regio publica eines Mannes excidiert worden sei. Melanotische Neubildungen der Gebilde dieser Körperregion, sowohl primäre als secundäre, sind nicht gerade häufig, wie die grossen statistischen Zusammenstellungen *Eiselts*[2]), *Dieterichs*[3]), und die von *Fischer*[4]), welch letztere sich auf die Melanosarkome des Penis beschränkt, beweisen. Der Tumor hatte ungefähr die Grösse einer Nuss. Schon bei der makroskopischen Betrachtung fiel seine schwarz-bräunliche Farbe auf. Das in Alkohol aufbewahrte Stück wurde in *Müller*'scher Flüssigkeit gehärtet und in Paraffin eingeschmolzen. Die alsdann mit dem Mikrotom geschnittenen Präparate wurden teils mit Haematoxylin, teils mit Pikrocarmin gefärbt.

---

[1]) vergl. *Rindfleisch,* Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre. Leipzig 1886. S. 174.

[2]) *Eiselt,* Prager Vierteljahrschrift 1861. Bd. 70 u. 1862 Bd. 76.

[3]) *Dieterich, Langenbecks* Archiv Bd. 35 (Statistik und klinische Bedeutung melanotischer Geschwülste).

[4]) *Fischer,* Melanosarkom des Penis, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1887, Bd. 25 S. 313 sq.

Die mikroskopische Untersuchung ergab Folgendes:

Die Hauptmasse der Geschwulst besteht aus spindelförmigen Zellen, welche meist nach beiden Seiten hin Fortsätze entsenden. Der kleine Raum, welcher zwischen zwei benachbarten Fortsätzen übrig bleibt, wird von dem spitz auslaufenden Ende einer dritten Zelle ausgefüllt, so dass hier ein festes Gefüge entsteht, in dem nur sehr wenig Intercellularsubstanz nachzuweisen ist. Nur an einigen Stellen finden sich einige spärliche Bindegewebsbalken, am zahlreichsten noch dort, wo die Geschwulstmasse in das Corium hineingewuchert ist. Ausser den spindelförmigen Zellen finden sich solche mit mehr polymorpher Gestalt, flaschen- oder keulenförmig, dazwischen auch vereinzelte Rundzellen.

Das Protoplasma der Zellen ist fein granuliert und auch in die Fortsätze hinein lässt sich ein Protoplasmafaden verfolgen. Die Zellen besitzen einen grossen, bald mehr rundlichen Kern; Kernkörperchen waren nicht deutlich wahrzunehmen.

In weitaus den meisten Zellen sehen wir eine Anhäufung von Pigmentkörnchen, die gewöhnlich in einem Kreise, der sich um den Kern herumzieht, am stärksten ist. Auch in den Fortsätzen, welche der Protoplasmaleib nach einer oder nach beiden Seiten entsendet, sind Pigmentkörnchen häufig deutlich nachzuweisen. Die Stärke der Pigmentierung ist sehr verschieden. In einzelnen Zellen bemerken wir bloss einige Körnchen, in anderen dagegen ist die Pigmentanhäufung so stark, dass Kern und Protoplasma nicht mehr zu erkennen sind, und die ganze Zelle dunkelbraun bis schwarz gefärbt erscheint. Der Umstand, dass der Kern in diesen Zellen auch durch Haematoxylinfärbung nicht sichtbar zu machen ist, zwingt zu dem Schlusse, dass derselbe durch die Pigmentent-

artung der Zelle zu Grunde gegangen ist. Es findet sich in der Geschwulst fernerhin eine Unmasse von Pigmentdetritus, der so stark ist, dass nur die dünnsten Schnitte für die Untersuchung brauchbar sind. Eine alveoläre Anordnung der Zellen oder ein Netzwerk der Bindesubstanz zeigt sich an keiner Stelle des Tumors.

In der Hauptmasse der Geschwulst sah man nur sehr wenige Gefässe, die zudem sehr eng waren; jedoch ist dabei zu berücksichtigen, dass in einer längere Zeit in Alkohol conservierten Geschwulst die Gefässwandungen collabieren, wodurch deren genaue Beobachtung sehr erschwert wird. In den an die Neubildung angrenzenden Teilen des Coriums sind mehr Gefässe nachweisbar: dieselben besitzen eine auffallende Weite des Lumens. Rings um die letzteren findet sich bei vielen eine Infiltrationszone von Rundzellen. Eine Haemorrhagie war nirgends zu entdecken.

Die Abgrenzung der Geschwulst gegen die bedeckende Haut ist eine sehr verschiedene. Ueberall ist das Stratum corneum noch erhalten. An einer Serie von Schnitten lassen sich auch im Strat. Malpighii, an den Papillen und im Corium keine Veränderungen nachweisen. Wir sehen hier, dass sich die Geschwulstmasse unmittelbar an die Bindegewebsbalken des Corium anschliesst, indem sich die Sarkomzellen zwischen diese hineindrängen. Aber auch an einer Reihe hierhin gehöriger Präparate ist eine Abnormität nicht zu verkennen: die auffallende Zerklüftung des Epithels.

An anderen Stellen finden wir im Corium eine Ansammlung von Rundzellen, die in den der Wandung eines Gefässes benachbarten Partieen am stärksten ist; teilweise sind die Papillen abgeflacht.

An einer dritten Serie von Präparaten endlich bemerken wir, dass das Corium ganz von der Geschwulstmasse verdrängt ist, dass Papillen und Rete Malpighii vernichtet sind, und der Tumor bis unmittelbar unter das nur noch in dünner Lage vorhandene Stratum corneum heranreicht. Eine Färbung der Epithelzellen mit diffusem oder körnigem Pigment konnte ich nirgends beobachten.

An der Grenze der Geschwulst gegen die Muskulatur sehen wir, dass sich Rund- und Spindelzellen zwischen das Perimysium der benachbarten Muskelfasern geschoben und diese dadurch weit auseinandergedrängt haben; die letzteren erscheinen viel schmäler als diejenigen Fasern, in welche das Neoplasma noch nicht übergegriffen hat. An einer mehr central gelegenen Stelle finden wir in einem Haufen von Spindelzellen und Pigmentdetritus einzelne, spärliche, quer durchschnittene Muskelfasern, die überaus schmächtig gebaut sind. Der Raum, welcher für die einzelne Faser bestimmt war, wird nicht mehr vollständig von ihr ausgefüllt; das Sarcolemm hat sich von der eigentlichen Muskelsubstanz losgelöst und ist durch einen Hohlraum von ihr getrennt. Die Muskulatur ist durch den Druck der sich ausbreitenden und in sie hineinwachsenden Geschwulst der einfachen Atrophie verfallen.

Fassen wir das Ergebnis unserer Beobachtung zusammen, so sehen wir, dass es sich in unserem Falle um einen melanotischen Tumor handelt, der seinen Sitz hatte zwischen Haut und Muskulatur und überall in continuierlichem Zusammenhange steht mit den benachbarten Geweben; dieselben werden von der Geschwulstmasse infiltriert und gehen hiedurch zu Grunde. Nirgends sehen wir, dass eine Neigung des Tumors zur Abkapselung vorhanden ist, sondern überall schreitet die continuierliche

Infection in die Nachbarschaft fort; am bemerkenswertesten ist dieselbe an derjenigen Seite der Neubildung, die den Muskelbündeln zugekehrt ist. Das typische Element des Neoplasma ist die pigmentierte Spindelzelle; die einzelnen Zellen liegen, selten nur durch Bindegewebe geschieden, neben einander und zeigen an keiner Stelle eine alveoläre Anordnung, wie sie sonst so häufig bei der Pigmentgeschwulst gefunden wird. Wir müssen mithin die Diagnose auf ein „melanotisches Spindelzellensarkom" stellen.

Die von *Langhans* in dem von ihm untersuchten Tumor gefundenen Veränderungen der Gefässe könnte ich in meinem Falle nicht constatieren, nur die abnorme Weite des Lumens der im Corium verlaufenden Gefässe erinnert an seine Beschreibung. Ebensowenig sah ich eine Thrombosierung von Blutgefässen, wie sie *Gussenbauer* beobachtet hatte: alle Lumina waren blutleer.

Im Hinblick auf die Perspective, welche die Feststellung eines Eisengehaltes des Geschwulstpigmentes auf den Ursprung dieses Farbstoffes eröffnet, erschien es mir von Interesse zu sein, auch den mir zur Verfügung stehenden Tumor in dieser Richtung einer Untersuchung zu unterwerfen. Ich wandte zunächst die von *Perls* angegebene mikrochemische Probe mittelst Behandlung des Schnittes mit Ferrocyankali und späterem Zusatz von Salzsäure an: ein etwaiger Eisengehalt des Pigments soll sich dann durch Blaufärbung desselben ankündigen. Ich erlangte mit dieser Probe an keiner Stelle ein positives Resultat. Es konnte jedoch hierdurch der Mangel an Eisen im Pigmente der untersuchten Präparate noch nicht als erwiesen gelten; denn es blieb die

Möglichkeit bestehen, dass sich das Eisen in einer solch' festen Verbindung befand, dass der Zusatz von Salzsäure nicht genügte, um dasselbe freizumachen; es wird dies sogar sehr wahrscheinlich durch eine von *Oppenheimer* mitgeteilte Beobachtung, dass die *Perls*'sche Probe in einem Falle versagte, wiewohl *Nencki* in dem Pigmente Eisen nachwies [1]). Ich unternahm es deshalb eine weitere Untersuchung anzustellen. Schon in Anbetracht des geringen zu meiner Verfügung stehenden Materials konnte nicht daran gedacht werden eine Isolierung des Pigmentes vorzunehmen, und ich beschloss daher eine Reihe von Präparaten in ihrer Gesamtmasse auf einen Eisengehalt zu prüfen, indem ich davon ausging, dass unmöglich das etwa nachgewiesene Eisen von unveränderten roten Blutkörperchen herrühren konnte, da ich bei der mikroskopischen Betrachtung in keinem Schnitte aus dem Kern der Geschwulstmasse rote Blutzellen nachweisen konnte. Ich wählte zudem für die Untersuchung [2]) Schnitte aus der Mitte der Geschwulst, in der bekanntlich nur sehr vereinzelt Gefässe gefunden waren.

Ich hielt es für notwendig, zunächst den Beweis zu liefern, dass mit Hülfe der gewählten Methode, unter den angewandten Versuchsbedingungen, eine recht geringe Menge Eisen noch eine Reaction ergab. Zu dieser Controlle erschien mir die Prüfung einer kleinen Quantität Blutes auf Eisen ganz besonders geeignet, da dieses als die Quelle des Geschwulstpigmentes betrachtet wird, und wir mithin in beiden Stoffe haben, die im mensch-

---

1) *Virchows* Archiv Bd. 106 S. 547.

2) Bei den folgenden Untersuchungen wurde ich in liebenswürdigster Weise von Herrn Dr. chem. *J. Meyer* unterstützt, weshalb ich demselben auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank ausspreche.

lichen Organismus gebildet, in gewissem Sinne eine Gleichheit der Nebenreactionen erwarten lassen. Der Versuch wurde in folgender Weise ausgeführt: Ich benutzte als das bekanntlich weitaus schärfste Prüfungsmittel das gelbe resp. rote Blutlaugensalz, welches mit Eisenchlorid bezw. Eisenchlorür einen Niederschlag von Berliner Blau erzeugt. Um das Eisen des Blutes in Eisenchlorür bezw. Eisenchlorid überzuführen, kochte ich je eine Blutprobe von ca. 1 cbcm. 5 Minuten lang mit concentrierter Salzsäure, erhielt aber mit keinem der obigen Reagentien eine Blaufärbung. Offenbar ist das Eisen im Blute chemisch so fest gebunden, dass es sich durch dieses Verfahren nicht extrahieren lässt. Nunmehr kochte ich eine gleiche Menge unverdünntes Blut mit Königswasser (3 Vol. HCl + 1 Vol. HNO_3) 5 Minuten lang, dampfte das Chlor und die Salzsäure zum grösseren Teile ab und fügte eine beträchtliche Menge Ferrocyankalium hinzu. Die Menge desselben darf nicht zu klein bemessen sein, weil das noch vorhandene freie Chlor und die Salpetersäure das Ferrocyankali in Ferridcyankali überführen und so das Eintreten der Reaction verhindern. Werden die beiden genannten Oxydationsmittel durch das Ferrocyankali gebunden, so liefert der Ueberschuss des letzteren mit dem vorhandenen Eisenchlorid die Blaufärbung. In meinem Falle erhielt ich auf diese Weise einen Niederschlag von Berliner Blau, welcher durch die anwesende Salzsäure einen grünen Schein hatte. Nach dem Abfiltrieren und Auswaschen auf dem Filter zeigte der Rückstand die bekannte schöne Blaufärbung. Das Filtrat war hellbraun bis gelb gefärbt.

Da trotz der geringen Menge von Eisen, die in dem untersuchten Blute enthalten sein konnte — es sei daran erinnert, dass im Haemoglobin nur 0,42% Fe

sind[1]) — der Eisengehalt so deutlich nachweisbar war, so war bei Uebertragung der oben beschriebenen Methode auf das Geschwulstpigment ein positives Resultat zu erwarten, falls nur eine genügende Menge desselben zur Untersuchung gelangte. Eine kleine Probe der in Paraffin eingebetteten Geschwulst wurde, nachdem das Paraffin durch Zusatz von Terpentin wieder entfernt war, mit Wasser ausgekocht; der wässerige Auszug zeigte eine neutrale Reaction und enthielt nicht die geringsten Spuren von Schwefelsäure und Eisen; auf erstere wurde mit Chlorbarium und einem Tropfen Salzsäure, auf letztere mit Ferrocyankalium in salzsaurer Lösung geprüft. Darauf wurde die Geschwulstmasse längere Zeit mit Salzsäure von ca. 15% gekocht, die Salzsäure ein wenig abgedampft und gelbes Blutlaugensalz zugegeben. Es trat weder hierbei noch bei Zusatz von rotem Blutlaugensalz eine Spur von Blaufärbung ein. — Eine zweite Portion der Geschwulstmasse wurde nun mit concentrierter Salzsäure und einem Drittel ihres Volumens concentrierter Salpetersäure gekocht. Durch die hierdurch hervorgerufene Chlorentwicklung wurde das Gewebe wie das Pigment zerstört, es resultierte eine gelbliche Lösung, das vorhandene Eisen in Eisenchlorid übergeführt. Die überschüssige Salzsäure wurde zum grossen Teile abgedampft, und die Flüssigkeit mit einem grossen Ueberschuss von Blutlaugensalz — in der Kälte — versetzt: es trat eine deutliche Blaufärbung ein, welche wie immer bei Anwesenheit einer verhältnismässig grösseren Menge Salzsäure einen Stich ins Grüne zeigte. Der Niederschlag von Berlinerblau war in der Flüssigkeit so fein verteilt, dass er in der letzteren gelöst erschien. Nach dem Ab-

---

[1]) *Landois,* Physiologie S. 37.

filtrieren und Auswaschen der ihm anhaftenden Salzsäure mit Aq. destill. zeigte er auf dem Filter seine normale tiefblaue Farbe. Das Filtrat selbst war dunkelbraun bis schwarz gefärbt.

Ich muss an dieser Stelle noch einmal auf die *Perls*'sche Eisenprobe zurückkommen: ich nahm oben an, dass das Misslingen derselben trotz des evidenten Eisengehaltes der Pigmente wohl der allzufesten Verbindung, in der sich das Eisen befand, zugeschrieben werden müsse. Durch die eben beschriebenen Versuche belehrt, kann ich jedoch die Vermutung nicht unterdrücken, dass, wenn dieselbe vielleicht auch in einzelnen Fällen eintrat, die Blaufärbung wegen Vermischung mit anderen Farben des Pigments nicht erkennbar wurde.

Der hier nachgewiesene Gehalt an Eisen kann durch zwei Möglichkeiten bedingt sein, entweder ist das Eisen ein integrierender Bestandteil des Pigmentes selbst oder es ist in irgend einer Verbindung im übrigen Geschwulstgewebe vorhanden. Die erstere Annahme hat auch mit Rücksicht auf die von *Mörner* und früheren Autoren ausgeführten Analysen weitaus die grössere Wahrscheinlichkeit; sollte aber die zweite richtig sein, wiewohl sich im ganzen Befunde keine Stütze derselben finden lässt, so würde sie jedenfalls beweisen, dass hier rote Blutzellen, aus denen allein das Eisen abstammen kann, zu Grunde gegangen sind und ihren Eiweisskörper den Zellen zur Pigmentbildung zur Verfügung gestellt haben, eine Ansicht, die zuerst von *Oppenheimer* [1]) aufgestellt wurde. Es ergiebt mithin auch in diesem Falle die chemische Untersuchung mit einer sehr hohen Wahr-

---

[1]) *Virchows* Arch. Bd. 106. *O. Oppenheimer* Beiträge zur Lehre der Pigmentbildung in melanotischen Geschwülsten S. 553.

scheinlichkeit eine Beteiligung des Blutes an der Bildung des melanotischen Pigments.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Hofrat Professor Dr. *Rindfleisch* für die gütige Ueberweisung des Präparates sowie für die freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.

